L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN

AN 2002-078526 [11] WPINDEX

DNC C2002-024082

TI Collagen production promoter for use as cosmetics such as anti-aging agent, comprises retinoid and an extract from the bud of Fagus plant, as the active ingredients.

DC B04 B05 D21

PA (SHIS) SHISEIDO CO LTD

CYC 1

PI JP 2001278783 A 20011010 (200211) \* 9 A61K031-07 <--

ADT JP 2001278783 A JP 2000-91071 20000329

PRAI JP 2000-91071 20000329

IC ICM A61K031-07

ICS A61K007-00; A61K007-48; A61K031-203; A61K035-78; A61P017-16; A61P043-00

AB JP2001278783 A UPAB: 20020215

NOVELTY - A collagen production promoter comprises retinoid and an extract from bud of Fagus plant belonging to Fagaceae as active ingredients.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for anti-aging agent which comprises retinoid and an extract from bud of Fagus plant belonging to Fagaceae as active ingredients.

ACTIVITY - None given.

MECHANISM OF ACTION - Collagen production promoters.

Human skin fibroblast (100000 cells/hole) was seeded in well plate for cell culture. Fetal bovine serum (FBS) (10%) and Dulbecco modified eagle culture medium (DMEM) containing dialyzed FBS, ascorbic acid (200 micro M) and 0.5% of phosphoric acid were added in the culture after cultivating for 3 days. Retinol (0.1 micro M) and 0.1% of bud extract of Fagus plant dissolved in dimethyl sulfoxide was added to the culture medium. Collaginase solution was added to the culture medium. The radiation activity of the supernatant culture liquid after centrifugation was measured. The results showed that the collagen promotion promoter was found to increase production of collagen.

USE - As anti-aging agent used in cosmetics.

ADVANTAGE - The agent effectively promotes and accelerates collagen production by fibroblast. The collagen production ability of sample containing retinoid and bud of Fagus plant is greater than the sample containing retinoid or bud of Fagus plant.

Dwg.0/1

FS CPI

FA AB: DCN

## (19)日本国特許庁 (JP)

# (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号 特開2001-278783 (P2001-278783A)

(43)公開日 平成13年10月10日(2001.10.10)

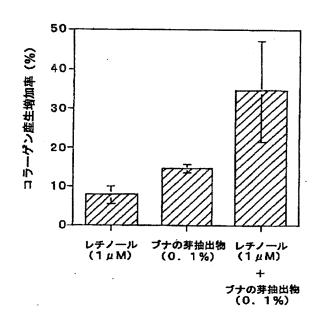
(51) Int.Cl.7		酸別記号			FΙ				テーマコート*(参考)		
A61K	31/07 7/00	.·		A 6 1 K 31/07							4 C 0 8 3
						7/00				H K	4 C 0 8 8 4 C 2 0 6
	7/48					7/48					
	31/203			31/203							
			審查請求	未請求	前才	マ項の数3	OL	(全	9	頁)	最終頁に続く
(21)出顧番号		特顧2000-91071(P2000-	-91071)	(71)	(71)出願人 000001959						
							社資生				
(22)出顧日		平成12年3月29日(2000.3	3. 29)	東京都中央区銀座7丁目5番				番5号			
					(72)発明者 池谷		宗大				
				神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株							
						式会社	資生堂	第二	リサ	トーチ	センター内
				(74)	代理	人 10009	0527				
						弁理士	: 舘野	千	數子	٤.	
			•								
											最終頁に続く

## (54) 【発明の名称】 コラーゲン産生促進剤

#### (57)【要約】

【課題】 線維芽細胞によるコラーゲン産生を促進する 効果に優れ、抗老化剤として有用なコラーゲン産生促進 剤を提供する。

【解決手段】 レチノールのようなレチノイドと、プナ 科プナ属植物の木の芽からの抽出物とを共に有効成分として含有させる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 レチノイドと、ブナ科ブナ属植物の木の 芽からの抽出物とを共に有効成分として含有することを 特徴とするコラーゲン産生促進剤。

1

【請求項2】 レチノイドと、ブナ科ブナ属植物の木の芽からの抽出物とを共に有効成分として含有することを特徴とする抗老化剤。

【請求項3】 レチノイドがレチノールである請求項1 または2記載の剤。

#### 【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、コラーゲン産生促進剤に関し、特に細胞外マトリックス成分の一つであるコラーゲンの産生を促進するコラーゲン産生促進剤に関する。

#### [0002]

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】老化 皮膚に見られるしわ・たるみの発生は、外見上の加齢変 化の主たるものであり、多くの中高年齢者にとって切実 な問題点となっている。しわ・たるみの成因の一つは、皮膚組織が加齢に伴ない菲薄化することによる。老化した皮膚においては、真皮の主要なマトリックス成分であるコラーゲン線維の減少が著しく、この事が皮膚の厚さ が減少する主たる原因となっている。したがって、加齢に伴なう真皮コラーゲン量の減少を予防することが、しわ・たるみの予防・改善に有効であると考えられてい

【0003】近年皮膚の加齢変化を予防・改善する薬物としてレチノイドが注目され、レチノイドの一種であるレチノイン酸やレチノールが皮膚外用剤として用いられ 30 るようになった。特にレチノールは、レチノイン酸に比べて効果が穏やかで強い副作用を示さないため、皮膚外用剤として優れている。レチノイドの作用は極めて多岐にわたるが、その一つとして皮膚におけるコラーゲン産生促進作用を有することが報告されている。しかしレチノイドの皮膚線維芽細胞に対する直接的なコラーゲン産生促進作用はあまり強いものではないため、この作用を増強する手段が強く望まれていた。

#### [0004]

【課題を解決するための手段】そこで本発明者は、レチ 40 ノイドと併用することによって皮膚線維芽細胞のコラーゲン生合成を強く促進させる作用を有する物質を探索した結果、ブナ科ブナ属植物の木の芽からの抽出物をレチノイドと組み合わせることで、各々のコラーゲン産生促進作用を相乗的に増強させることを見出した。

【0005】すなわち、本発明は、レチノイドと、ブナ 科ブナ属植物の木の芽からの抽出物とを共に有効成分と して含有することを特徴とするコラーゲン産生促進剤、 およびレチノイドと、ブナ科ブナ属植物の木の芽からの 抽出物とを共に有効成分として含有することを特徴とす 50

る抗老化剤である。

【0006】以下、本発明を詳述する。本発明に用いられるブナ科ブナ属植物の木の芽としては、ブナ科ブナ属ブナ(Fagus crenata Blume)、同科同属クロブナ(Fagus japonika Maxim)、同科同属アメリカブナ(Fagus grandifolia)、同科同属ヨーロッパブナ(Fagus sylvatica L.)、同科同属シダレブナ(Fagus sylvatica L. var. pendula)、同科同属ムラサキブナ(Fagus sylvatica L. var. purpurea)、同科同属オリエントブナ(Fagus orientalisLipsky)等の芽が挙げられる。本発明のブナ科ブナ属植物の木の芽の抽出物は、これらの木の芽の一種または二種以上を混合したものから抽出して得られる。抽出には、水、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、1、3ーブチレングリコール等の化粧品用原料を製造する際に通常用いられる溶媒の単品もしくは混合物が用いられる。

2

【0007】本発明のプナ属植物抽出物の市販品としては、例えば、フランス国在のガッテフォッセ社(Gattfosse S. A.) にて製造市販されている「GATULINE(登録商標) RC」、「GATULINE(登録商標) R」が挙げられる。

【0008】本発明に係るコラーゲン産生促進剤にはこれらのブナ属植物の芽からの抽出物の1種または2種以上が任意に選択されて用いられる。配合量はコラーゲン産生促進剤全量中、0.0001~30.0重量%、特に0.001~10.0重量%が好ましい。ブナ属植物からの抽出物の配合量が0.0001重量%未満では十分なコラーゲン産生促進作用が得られず、30.0重量%を超えて配合してもより大きな効果は望めず、不経済である。

【0009】本発明に用いられるレチノイドは、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール等が含まれる。このうち特に、レチノールが好ましい。

【0010】本発明に係るコラーゲン産生促進剤におけるレチノイドの配合量はコラーゲン産生促進剤全量中、0.0001~1.0重量%、特に0.0001~0.1重量%が好ましい。レチノイドの配合量が0.0001重量%未満では十分なコラーゲン産生促進作用が得られず、1.0重量%を超えて配合してもより大きな効果は望めず、不経済である。

【0011】レチノイドと、ブナ科ブナ属植物の木の芽からの抽出物との配合割合(重量基準)は、レチノイド: ブナ科ブナ属植物抽出物=1:1~1:10000が好ましく、特に1:10~1:1000が好ましい。【0012】本発明のコラーゲン産生促進剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0013】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、火棘の果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。

【0014】本発明は、外皮に適用される化粧料、医薬部外品等、特に好適には化粧料に広く適用することが可能であり、その剤型も水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水ー油2層系、水ー油一粉末3層系等、幅広い剤型を採り得る。すなわち、基礎化粧品であれば、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス(美容液)、パック、マスク等の形態に、上記の多様な剤型において広く適用可能である。また、メーキャップ化粧品であれば、ファンデーション等、トイレタリー製品としてはボディーソープ、石けん等の形態に広く適用可能である。さらに、医薬部外品であれば、各種の軟膏剤等の形態に広く適用が可能である。そして、これらの剤型及び形態に、本発明のコラーゲン産生促進剤の採り得る形態が限定されるものではない。

### [0015]

【実施例】以下、実施例を用いて本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものでは 30 ない。配合量は重量%である。実施例に先立ち、効果の試験方法とその結果について説明する。

【0016】(1)試験例1(ヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生能に対する作用の評価)

ヒト皮膚線維芽細胞(以下、細胞と称する。)を用い、細胞のコラーゲン生合成能を指標として評価した。すなわち、細胞培養用12ウエルプレートに細胞を10000細胞/穴づつ播種した。10%牛胎児血清(以下、FBSと称する。)を含むダルベッコ変法イーグル培地(以下、DMEMと称する。)で3日間培養したのち、0.5%透析FBSおよび200μMアスコルビン酸リン酸を含むDMEM(以下、培地と称する。)に交換した。その際、培地中にレチノイドおよびブナの芽抽出物を添加した。レチノイドとしてはレチノールを用い、用時1mMのジメチルスルホキシド(以下、DMSOと称\*

実施例2 クリーム

(処方)

固形パラフィン

ミツロウ

ワセリン

\*す。)溶液を調製し、DMSO濃度が0.1%となるように添加した。ブナの芽抽出物としては、「GATULINE(登録商標) R」(ガッテフォッセ社製)を用いた。1μMのレチノール、0.1%のブナの芽抽出物、およびその両者を含む培地に交換後、48時間培養した。この時点で培地中に終濃度37kBq/mlとなるようにトリチウム標識プロリンを加え、更に24時間培養したのち、培養上清および細胞を採取した。細胞のコラーゲン生合成能は、コラーゲンを特異的基質とするバクテリア由来コラゲナーゼにより分解された蛋白質のバクテリア由来コラゲナーゼにより分解された蛋白質の分中の放射活性により評価した。すなわち、培養上清および細胞から透析によりトリチウム標識プロリンを除き、コラゲナーゼ(コラーゲン分析用、和光純薬)を終濃度10μg/mlとなるように加えて37℃、4時間インキュベートした。未分解蛋白質を終濃度5%のトリ

【0017】結果を図1に示す。レチノール1μM単独 処理またはブナの芽抽出物0.1%単独処理に比べて、 両者の併用時では明らかなコラーゲン産生量の増加が観 察された。

クロル酢酸添加により不溶化して遠心処理により除去し

たのち、遠心上清に含まれる放射活性を測定した。

## 【0018】実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸	2.	0 重量%
ステアリルアルコール	7.	0
水添ラノリン	2.	0
スクワラン	5.	0
2 – オクチルドデシルアルコール	6.	0
ポリオキシエチレン(25モル)		
セチルアルコールエーテル 3.0		
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.	0
プロピレングリコール	5.	0
ブナ科ブナ属植物の木の芽の		
含水エタノール抽出物 5.0		
レチノール	0.	001
トラネキサム酸	0.	2
エチルパラベン	0.	3
香料	ì	<b>童</b> 量
イオン交換水	5	浅余(製法)

40 イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して 70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行 い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜな がら30℃まで冷却する。

[0019]

5.0 重量%

10.0

15.0

熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜなが 50 る。

```
[0022]
```

```
実施例5 ゼリー
           (処方)
                                     10.0 重量%
           95%エチルアルコール
           ジプロピレングリコール
                                     15.0
           ポリオキシエチレン(50モル)
                 オレイルアルコールエーテル
                                      2. 0
           カルボキシビニルポリマー
                                      0.05
           (商品名:カーボポール940, B. F. Goodrich Chemical company)
          苛性ソーダ
                                      0. 15
           Lーアルギニン
                                       0.1
          ブナ科ブナ属植物の木の芽の
                 含水メタノール水溶液抽出物
                                       0.001
                                       0.0004
           レチノール
                                       0.01
          亜硫酸水素ナトリウム
          エチルパラベン
                                       0.3
          香料
                                      通量
          イオン交換水
                                      残余
(製法) イオン交換水にカーボポール940を均一に溶
                               *を加えたのち、苛性ソーダ、Lーアルギニンで中和させ
解し、一方、95%エタノールにポリオキシエチレン
                              20 増粘する。
(50モル) オレイルアルコールエーテルおよびレチノ
                                 [0023]
ールを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分*
          実施例6 ゼリー
           (処方)
           (A相)
           エチルアルコール(95%)
                                        10.0 重量%
           ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール
                                         1. 0
          パントテニールエチルエーテル
                                         0.1
           ブナ科ブナ属植物の木の芽の
                 含水メタノール水溶液抽出物
                                         0.001
           レチノール
                                         0.0004
                                         0.15
           メチルパラベン
           (B相)
          水酸化カリウム
                                         0.1
           (C相)
           グリセリン
                                         5. 0
           ジプロピレングリコール
                                        10.0
                                         0.03
          亜硫酸水素ナトリウム
                                         0.2
          カルボキシビニルポリマー
           (商品名:カーボポール940, B. F. Goodrich Chemical company)
(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA
                               ※ 行う。
相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を※
                               [0024]
          実施例7 パック
           (処方)
           (A相)
                                        5.0 重量%
          ジプロピレングリコール
          ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油
                                        5. 0
           (B相)
```

0.01

ブナ科ブナ属植物の木の芽のアセトン抽出物

(e)ジメチルポリシロキサン(6 c s) 5. 0 3. 0 (f)流動パラフィン (g)ジオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド 0. 2 (h)ポリオキシアルキレン変性オルガノポリシロキサン 5.0 (i)4-t-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン 0.3 (j) グリセリルモノー2ーエチルヘキサノイル ジパラメトキシシンナメート 1. 0 (k)微粒子酸化チタン 5. 0 0.5 (1)オレイルアルコール (11)ステアリン酸 0.5 (n)ソルビタンジイソステアレート 4. 0 適量 (o)酸化防止剤

```
11
                                                     12
            (P)香料
                                             適量
            (q)タルク
                                             1. 5
            (r)ナイロンパウダー
                                             1. 0
            (s)イオン交換水
                                             残余
            (t)クエン酸ナトリウム
                                             0.5
            (u)1, 3-プチレングリコール
                                             5. 0
            (v)ブナ科ブナ属植物の木の芽の抽出物
                                             0.01
              (CATULINE (登録商標)
                                 RCJ)
            (w)レチノール
                                             0.001
(製法)
                                 10*(3)(2)の中に(k)、(q)、(r)を分散させる。
(1) (b)~(j)、(1)~(p)を加熱溶解させ、(v), (w)を混
                                    (4) (t)および(u)を(s)に溶解させ、(3)に加え乳化させ
                                    る。
合、分散させる。
                                    [0027]
(2) (1)の中に(a)を加え分散、膨潤させる。
                                *
            実施例10 パウダリーファンデーション
            (a)微粒子酸化チタン
                                         7.0 重量%
            (b)タルク
                                        40.0
            (c)マイカ
                                         残余
            (d)ナイロンパウダー
                                        10.0
            (e)酸化鉄赤
                                         1. 0
            (f)酸化鉄黄
                                         2. 0
            (g)酸化鉄黒
                                         0.2
            (h)ジメチルポリシロキサン
                                         1. 0
            (i)パルミチン酸-2-エチルヘキシル
                                         9. 0
            (j)セスキオレイン酸ソルビタン
                                         1. 0
            (k) N, N - ジメチル P A B A オクチルエステル 0.3
            (1)ブナ科ブナ属植物の木の芽の
                     酢酸エチルエステル抽出物
                                         5. 0
            (n)レチノール
                                         0.001
                                         適量
            (n)防腐剤
            (o)酸化防止剂
                                         適量
                                         適量
            (p)香料
(製法)
                                   ※合、分散させる。
(1) (a)~(g)を混合、粉砕する。
                                    (3) (1)および(2)を混合した後、成型する。
(2) (h)~(k)、(n)~(p)を加熱溶解させ、(1),(m)を混 ※
                                     [0028]
            実施例11 油性ファンデーション
            (a) 微粒子酸化チタン
                                    10.0 重量%
            (b)マイカ
                                    22.4
            (c)カオリン
                                    10.0
            (d)ナイロンパウダー
                                     5. 0
            (e)酸化鉄赤
                                     0.5
            (f)酸化鉄黄
                                     2. 0
            (g)酸化鉄黒
                                     0.1
            (h)流動パラフィン
                                     残暈
            (i)ジメチルポリシロキサン
                                    10.0
            (j)セスキオレイン酸ソルビタン
                                     2. 0
            (k)オクチルメトキシシンナメート
                                     5. 0
            (1)ブナ科ブナ属植物の木の芽の抽出物
                                     0.005
             (CATULINE (登録商標)
                                  RJ)
            (m)レチノール
                                     0.0004
```

適量

(n)香料

(4) (3)に(o)および(p)を入れ加熱溶解させた後、混合

13

(o)マイクロクリスタリンワックス (p)カルナバロウ

6. 0 3. 0

\*す。

(8)

(製法)

(1) (a)~(g)を混合、粉砕する。

(2) (h)~(k)、(n)を加熱溶解させ、(1)、(m)を混合、分 散させる。

(3) (2)のスラリーをグラインダーを用いてすりつぶ

実施例12 クリーム

ステアリン酸 ステアリルアルコール

水添ラノリン

スクワラン

2-オクチルドデシルアルコール

ポリオキシエチレン(25モル) セチルアルコールエーテル

グリセリンモノステアリン酸エステル

プロピレングリコール

ブナ科ブナ属植物の木の芽の抽出物

(GATULINE (登録商標)

レチノール トラネキサム酸

エチルパラベン

香料

イオン交換水

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、 加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱 融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備 乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくか きまぜながら30℃まで冷却する。

【0030】実施例13 クリーム

香料

イオン交換水

固形パラフィン	5.0 重量%
ミツロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
ポリエキシエチレン(20モル)	
ソルビタンモノラウリン酸エステル	2. 0
石けん粉末	0. 1
ブナ科ブナ属植物の木の芽の	
含水エタノール抽出物 0.001	
レチノール	0. 1
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0. 3

(製法) イオン交換水に石けん粉末を加え、加熱して7 0℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して7 0℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々 に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に 乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却す

適量

残余

し成型する。 [0029]

2.0 重量%

7. 0

2. 0

5. 0

6. 0

3. 0

2. 0

5. 0

0.5

R + )

0.08

0.2

0.3 適量

残余

る。

【0031】実施例14 乳液

2. 5重量% ステアリン酸 セチルアルコール 1. 5 5. 0 ワセリン

30 流動パラフィン 10.0

ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステ 2. 0

ポリエチレングリコール1500 3. 0

トリエタノールアミン 1. 0

カルボキシビニルポリマー

0.05(商品

名:カーボポール94 B.F. Goodrich Chemical compan y)

ブナ科ブナ属植物の木の芽の抽出物 O. OO1 (GA TULINE (登録商標)

40 酢酸レチノール

0.05

亜硫酸水素ナトリウム

0.01

エチルパラベン 香料

0.3

イオン交換水

適量 残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマ ーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチ レングリコール1500とトリエタノールアミンを加 え、加熱融解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混 合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を 50 加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に

乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

#### [0032]

【発明の効果】以上説明したように、本発明のコラーゲン産生促進剤は、線維芽細胞によるコラーゲン産生を促進する効果に優れたものであり、抗老化剤として有用な\*

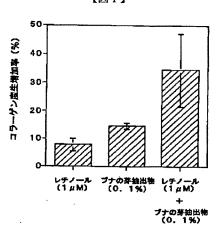
\*ものである。

### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による試料のコラーゲン産生能を、レチノール  $1 \mu$  M単独処理およびブナの芽抽出物 0.1% 独処理の試料と比較して示す図である。

16

【図1】



## フロントページの続き

(51) Int. Cl. ' 識別記号 F I デーマコート (参考) A 6 1 K 35/78 A 6 1 P 17/16 A 6 1 P 17/16 43/00 1 0 7

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122

AB032 AB232 AB242 AB362
AB432 AC012 AC022 AC072
AC082 AC102 AC112 AC122
AC182 AC212 AC242 AC302
AC312 AC352 AC392 AC432
AC442 AC472 AC482 AC542
AC582 AC622 AC642 AC692
AD072 AD092 AD152 AD162
AD172 AD302 AD512 AD621
AD622 AD662 CC05 CC07

CC12 CC19 DD23 DD41 EE12

4C088 AB12 AC02 BA08 MA03 MA63

ZA89 ZC23 ZC80

4C206 CA09 DA12 DB04 MA02 MA48 MA83 ZA89 ZC23 ZC80